FACULTE DE MEDECINE DE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII N° 4

Année 1973

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d' Etat)

par

Joseph KLEMBERG

né le 20 Août 1946 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES METHEMOGLOBINEMIES ACQUISES DU NOURRISSON

A PROPOS D'UN CAS DE METHEMOGLOBINEMIE AUTOTOXIQUE ENTEROGENE A KLEBSIELLE

Président Monsieur Jean BERNARD Professeur

A LA MEMOIRE

DE

MES GRANDS PARENTS

MES ONCLES, TANTES

MES COUSINES, COUSINS

Morts en déportation lors de la Guerre Mondiale

1939 - 1945

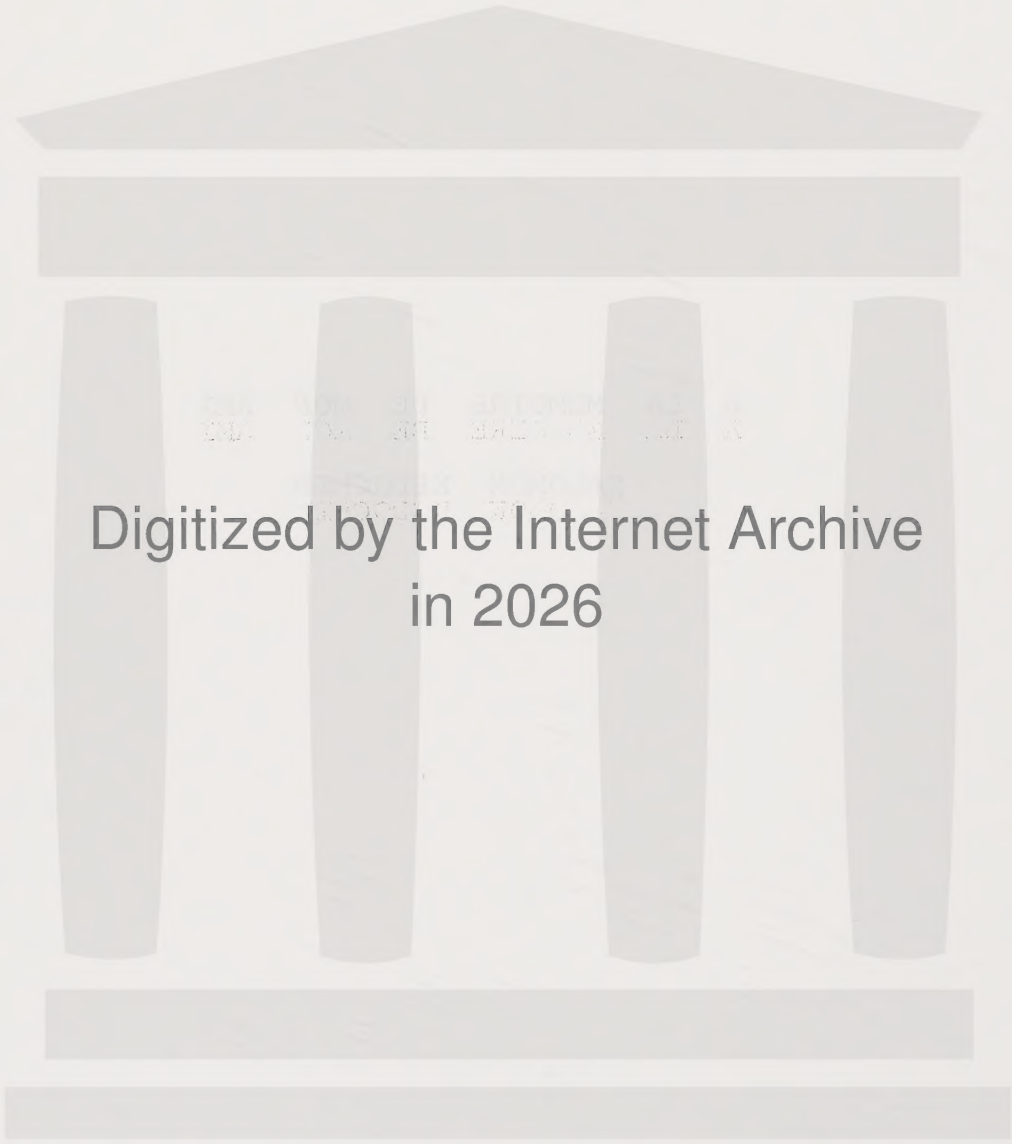
UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA MERE , A MON PERE

Avec toute ma reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MON AMI

SALOMON KEDOCHIM


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542716_0017

A MA SOEUR FANNY

A MON BEAU-FRERE MICHAEL

A MA NIECE NICOLE

A MON NEVEU KENNETH

A MES AMIS

AU PROFESSEUR HERRAULT

A Monsieur JULIEN COHEN SOLAL
qui m'a inspiré le sujet de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour les conseils éclairés qu'il m'a donnés.

A Mon PRESIDENT de THESE
Le Professeur JEAN BERNARD.

A MES MAITRES DE FACULTE

DE MEDECINE DE PARIS

I N T R O D U C T I O N

La Méthémoglobine, dérivé oxydé de l'hémoglobine est formée de manière constante dans l'organisme. Elle n'est cependant retrouvée normalement qu'à un taux très faible et souvent nul. En effet, un système enzymatique assure constamment sa réduction. Elle ne s'accumule donc en proportion suffisante que dans trois cas.

1 - Soit intoxiation par des agents oxydants, dépassant les possibilités réductrices enzymatiques ; leur plus grande fréquence au-dessous d'un an est due à la moindre capacité réductrice propre à cet âge.

2 - Soit déficit des processus normaux de réduction, qui ne peut résulter que d'une enzymopathie génétiquement transmise du globule rouge. C'est la méthémoglobinémie congénitale récessive.

3 - Soit anomalie de la molécule de l'hémoglobine elle-même, affectant les acides aminés proches de l'hémoglobine dans la chaîne alpha ou béta de celle-ci, bloquant sous forme oxydée l'atome du fer, en rendant très incomplète sa réduction. Cette anomalie est appelée hémoglobinose M.

Seul le premier des trois cas fera l'objet d'une étude dans le travail qui suit.

BIOCHIMIE DE LA METHEMOGLOBINE

I - Propriétés physiologiques de l'hémoglobine

Elles sont liées à sa fonction de transporteur d'oxygène. Cette fonction est localisée en un point bien précis de la molécule d'hémoglobine, le centre basique. Il existe en ce point un radical hème, formé de 4 noyaux pyrols, disposés en carré, et liés au milieu de ce carré à un atome de fer ferreux (F e + +). Ces radicaux pyrols contractent des liaisons chimiques de nature diverse avec les acides aminés voisins appartenant à la globine. De même, l'atome de fer est uni par une liaison covalente à une histidine de la globine. Il en est ainsi du niveau des quatre centres basiques correspondant aux deux chaînes alpha et aux deux chaînes bêta de l'hémoglobine. La sixième valence de coordination du fer est liée à la molécule d'O_2 dans l'oxyhémoglobine, à de l'H_2 O dans l'hémoglobine réduite. Les variations de pression partielle de l'oxygène dans le plasma sont suffisantes pour conditionner le passage d'une forme à l'autre.

II - Formation et Réduction de la Méthémoglobine

(a) Formation de la méthémoglobine

L'oxydation de l'atome de FER de l'hémoglobine, c'est-à-dire la perte d'un électron, donne naissance à un fer ferrique F e + + + qui prend avec une molécule d'eau une liaison stable qui ne peut plus être déplacée par la simple augmentation de la pression partielle de O_2. Seuls des processus

réducteurs de nature enzymatique ou chimique peuvent à ce moment rendre à l hémoglobine sa fonction physiologique.

(b) Réduction de la méthémoglobine

Le système réducteur qui assure la reconversion de cette méthémoglobine comprend plusieurs mécanismes enzymatiques et chimiques. Il comporte :

- 2 déshydrogénases (I et II) tributaires du N A D H_2 lui-même formé au cours de la glycolyse anacrobie intra érytrocytaire.

- 2 déshydrogénases à N A D P H_2 provenant de la glycolyse aérobie.

A l'action de ces 4 enzymes il faut ajouter la réduction directe, non enzymatique due :

- à l'acide ascorbique
- au glutathion réduit.

L'importance relative de ces divers systèmes réducteurs est très différente comme le montre le tableau suivant emprunté à SCOTT :

SYSTEME REDUCTEUR	Pourcentage de réduction de l'hème	Pourcentage de la capacité réductrice
N A D H_2 - déshydrogénase I (Diaphorase)	8,0	61
N A D H_2 - déshydrogénase II	0,8	6
N A D P H_2 - déshydrogénase A + B	0,7	5
Acide ascorbique	2,1	16
Glutathion	1,6	12
TOTAL	13,22	100
Hématies intactes	10 à 15	

Donc--- La N A D H_2 déshydrogénase I ou diaphorase est le facteur le plus important : il assure pratiquement les 2/3 de la réduction totale. In vivo, comme in vitro, le bleu de méthylène permet la glycolyse aérobie érytrocylaire, qui ne représente normalement que moins de 10% du total, et assure ainsi en moins de 2 heures la réduction d'une suspension d'érytrocytes totalement oxydés. Il catalyse l'action de la N A D P H_2 déshydrogénase dont il fait l'agent réducteur le plus puissant.

METHEMOGLOBINEMIE DU NOURRISSON

(1) BIOCHIMIE -

Le taux de méthémoglobinémie retrouvé chez le nourrisson est plus élevé que chez le grand enfant et l'adulte.

Proportion de méthémoglobine aux différents âges d'après KRAVITZ et ELEGANT. (Méthode d'Evelyn-Malloy)

CATEGORIE	MOYENNE	DEVIATION STANDARD
Prématurés ----------	2,2 %	± 1,1
Nx-Nés (1 à 10 jours)	1,5 %	± 0,81
Nourrissons ---------- (1 mois à 1 an)	1,2 %	± 0,78
Enfants ---------- (1 à 14 ans)	0,79 %	± 0,62
Adultes ----------	0,82 %	± 0,63

Ce fait est la conséquence du concours de plusieurs facteurs :

1°) L'hémoglobine foetale, qui constitue plus de 80% du pigment sanguin du nouveau-né et qui reste jusqu'à 3 mois prédominante, est 1 fois ½ à 2 fois plus oxydable que l'hémoglobine adulte.

2°) Le taux de diaphorase est en moyenne de la moitié de la normale chez le prématuré, des 2/3 chez le nouveau-né à

terme (ROSS, MININI, BARTOS, BETICE). Ce n'est pas avant 3 mois que ce déficit disparaît.

On peut comprendre ainsi :

D'une part : la sensibilité toute particulière du petit nourrisson aux agents toxiques méthémoglobinisants, et

D'autre part : la fréquence de méthémoglobinémies congénitales transitoires chez des nourrissons qui se sont révélés plus tard tout à fait normaux (MASTELLA, LAUSECKER)

(2) SYMPTOMES CLINIQUES

(A) La cyanose domine la symptomatologie.

- Elle se distingue des cyanoses d'origine cardio-vasculaire par sa tonalité grisâtre, ardoisée plus souvent brunâtre.

- Elle est particulièrement visible au niveau des lèvres, des extrémités ; elle peut être difficile à distinguer chez les individus à peau très colorée, méditerranéenne par exemple.

Elle apparaît de manière brusque, et atteint le plus souvent très vite une teinte noirâtre : elle est cependant beaucoup plus progressive dans les formes dues à l'eau de puits. (A noter que dans les méthémoglobinémies congénitales, la cyanose est d'autant plus marquée que l'enfant est plus jeune. Elle varie souvent avec la saison, la température, le régime alimentaire, les efforts physiques et la fatigue. Elle tend à s'atténuer avec l'âge).

(B) Contrastant avec la cyanose intense, l'examen est le plus souvent négatif, au moins dans les formes habituelles.

L'examen peut objectiver des signes secondaires à l'anoxie :

- tachycardie
- polypnée

(C) Des accidents plus graves sont parfois observés. Ils sont proportionnels au pigment anormal ; mais en règle, pour un taux identique, sont mieux supportés dans les formes congénitales que dans les formes acquises. On note :

- torpeur, somnolence ou agitation, voire coma
- dépression ou arrêt respiratoire
- collapsus cardio-vasculaire.

(3) DIAGNOSTIC

(A) Un signe de présomption est la couleur brune chocolat du sang à la ponction. Abandonné à la température ordinaire ou même en frigo, le sang garde sa couleur brun chocolat dans les formes congénitales, mais rougit progressivement dans les intoxications.

(B) L'hémogramme peut être normal, peut révéler une polyglobulie modérée compensatrice ou inversement une anémie en rapport avec l'action hémolysante associée du produit responsable de la méthémoglobinémie : dans certains cas, la présence de corps de HEINZ témoigne de la dégradation oxydative de l'hémoglobine.

(C) DOSAGE

On dose la méthémoglobine dans les hématies. Pour cela on utilise la technique spectrophotométrique suivante : on commence par séparer les hématies par centrifugation. Puis on les hémolyse, on obtient ainsi une solution de pigments sanguins.

(a) On mesure l'absorption de cette solution à 633 mpi ; elle est due à un certain nombre de composés dont la méthémoglobine (A).

(b) On ajoute à cette solution une goutte d'une solution de cyanure. La méthémoglobine est transformée en cyanométhémoglobine qui n'absorbe plus ; on obtient alors une absorption B due aux composés qui n'ont pas été modifiés par le cyanure.

La différence A - B correspond donc à LA METHEMOGLOBINE EXISTANT réellement dans la solution d'hémolyse utilisée.

(c) On oxyde la solution d'hémolyse de départ au moyen de ferricyanure. Toute l'hémoglobine est ainsi transformée en méthémoglobine et la densité optique obtenue correspond aux pigments totaux et aux autres composés qui absorbent à cette longueur d'onde (c).

(d) On ajoute alors une goutte d'une solution de cyanure, la méthémoglobine (préformée et obtenue par oxydation par le ferricyanure) est transformée en cyanométhémoglobine qui n'absorbe plus à cette longueur d'onde. Seuls les composés non transformés par le cyanure continuent d'absorber.

La différence C - D correspond donc à un dosage d'hémoglobine totale.

Le rapport $\frac{A - B}{C - D}$ x 100 exprime la quantité de méthémoglobine dosée pour 100 parties de pigments hémoglobiniques totaux.

A noter :

Dans les formes chroniques et congénitales, il est nécessaire de mettre en évidence la présence éventuelle d'une hémoglobine anormale par électrophorèse. Une telle recherche est du domaine du laboratoire spécialisé. Il en est de même du dosage de la diaphorase par la méthode de SCOTT et de l'étude du pouvoir réductasique des érytrocytes en divers substrats, en particulier glucose et lactate, nécessaire à l'étude approfondie des formes congénitales.

ETIOLOGIE DES METHEMOGLOBINEMIES DU NOURRISSON

(I) - METHEMOGLOBINEMIES TOXIQUES.

(A) Toxiques médicamenteux.

1°) NITRATES.

SOUS NITRATE de Bismuth, utilisé comme produit de contraste en radiologie, ou comme antiseptique intestinal.

NITRATE D'AMMONIUM employé comme diurétique.

Apanage du petit enfant, les méthémoglobinémies apparaîssent de manière aiguë après usage de ces substances.

2°) Acétanilide (SALGYDAL)

3°) PHENACETINE

4°) SULFAMIDES (Sulfamilamide, sulfathiazol, sulfapyridine)

Il faut remarquer ici que c'est principalement lors de l'emploi des premiers sulfamides que furent rapportés de nombreux cas de méthémoglobinémies ; actuellement, cette étiologie a considérablement diminuée du fait de l'amélioration indiscutable des produits employés.

5°) La BENZOCAINE -

Soit après des interventions sous intubations au moyen de sondes ayant été trempées dans des solutions de cet anesthésique, soit par son usage en suppositoires ou en pommade. Il en est de même de la PRILOCAINE et de la LIGNOCAINE.

6°) Traitements locaux au cours d'eczéma, soit par le résorcinol, soit par le Coaltar (ASSER).

(B) - Toxiques non médicamenteux

1°) Aniline et ses dérivés -

Nous rappellerons : enfants ayant sucé des mines de crayons à l'aniline ;

les épidémies de crêches provoquées par des cachets encrés apposés sur les langes.

2°) La TRICHLOROCARBANILIDE a été à l'origine de deux épidémies de méthémoglobinémies observées aux U.S.A.

- La première dans un hôme pour débiles mentaux, à la suite de lavage à l'eau savonneuse faite avec des déchets de savons antiseptiques à base de cette substance (l'ébullition la transformait en une amine primaire directement oxydante ; JOHNSON).

- La seconde a frappé 18 prématurés et nouveaux-nés dont le linge était traité par le même antiseptique (FISCH).

3°) PARACHLOROBENZENE et NAPHTALINE

- Quatre cas en dix ans (COLEMAN) de méthémoglobinémie chez des nourrissons logés dans des chambres de petites dimensions à proximité d'armoires contenant des vêtements traîtés trop généreusement par le parachlorobenzène.

- mêmes constatations (OKNINSKA) chez des enfants recouverts de couvertures abondamment imprégnées de naphtaline, habituellement associée au PARADICHLOROBENZENE.

(II) - METHEMOGLOBINEMIE D'ORIGINE ALIMENTAIRE.

1°) EAU DE PUITS.

- Méthémoglobinémie du nourrisson de moins de quatre mois, survenant après consommation de biberons composés avec une eau de puits riche en nitrates.

Le seuil toxique est situé aux environs de 50 mg d'ion NO_3 par litre d'eau. Elle est d'installation plus insidieuse, apparaissant et s'accentuant quelques jours après l'introduction de l'eau en cause.

Elle est naturellement bénigne si le traitement intervient sans délai. Seuls les nitrites sont méthémoglobinisants, mais les nitrates sont transformés en nitrites dans le tube digestif sous l'action de bactéries nitrifiants.

2°) LES LEGUMES.

a) Les épinards.

- EN 1964-1965 en Allemagne du NORD, nombreux cas de méthémoglobinémie chez des nourrissons, le plus souvent âgés de moins de 6 mois, ayant mangé des épinards préparés un certain temps avant consommation. Les recherches menées à la suite de cette véritable épidémie ont montré qu'il s'agissait de légumes cultivés industriellement, avec un excès d'engrais nitratés, ayant gardé une richesse anormale par métabolisation insuffisante de cet ion nitrifiant et altérés par des bactéries nitrifiantes après leur préparation.

Au moment de leur consommation, ces légumes avaient un taux notable de nitrites. Il s'agit d'une nitrification exogène.

b) Les carottes.

- A ce sujet, il est particulièrement intéressant de citer les travaux de Dupeyron, Monier et Fabiani.

Ces trois auteurs, après avoir vérifié l'absence de nitrite dans l'eau servant à la cuisson des carottes, on constate que les soupes préparées en contiennent des quantités notables.

On pouvait dès lors incriminer :

1°) Les carottes.

2°) La vaisselle utilisée

3°) La conservation des soupes de carottes

1°) Les carottes

Ils ont montré que pour des légumes de provenance différente, le taux de nitrite dans la préparation est le même; il fallait donc écarter la responsabilité des engrais azotés comme source éventuelle de nitrite.

2°) La vaisselle utilisée

En ce qui concerne la vaisselle, les nitrites pouvaient provenir du tartre si celui-ci hébergeait des bactéries productrices de nitrites. Pour éliminer ce facteur, ils ont utilisé pour la confection de la soupe de carottes, de la vaisselle détartrée par de l'acide acétique dilué, lavée au mélange

sulfochromique et stérilisée à l'autoclave.

3°) La conservation des soupes de carottes

Ils ont montré l'absence de nitrites sur des soupes fraîchement préparées, par contre, les soupes conservées à la température ambiante présentaient un taux anormal de nitrites.

Pour mettre en évidence le rôle de la conservation, ils ont pratiqué le dosage des nitrites sur une même soupe de carottes conservée 24 heures. Ils ont constaté l'apparition d'une quantité très importante de nitrites. Cette véritable production de nitrites au cours de la conservation pouvait avoir 2 origines :

- Biochimique (enzymatique)
- Bactériologique.

Une production d'origine biochimique paraît devoir être rejetée, les enzymes éventuellement nitrifiants sont forcément détruits par l'ébullition prolongée et une production purement chimique est impensable.

Ils se sont donc orientés vers une production de nitrites d'origine bactérienne. Des dosages à plusieurs reprises sur les échantillons d'une même soupe de carottes portés à 37° C et prélevés à des intervalles de temps réguliers ont montré que :

- Les nitrites apparaissent à partir de la 12eme heure.
- L'augmentation est très importante entre 12 et 16 heures, puis l'on observe un plateau.

La relation entre la durée du séjour à 37° C et la teneur en nitrites évoque une exponontielle. Restait à identifier le germe, les travaux sont en cours.

Il s'agit donc, ici encore, comme avec les épinards, d'une nitrification exogène.

La soupe de carottes semble être, à l'heure actuelle, une des principales causes des méthémoglobinémies du nourrisson.

3°) METHEMOGLOBINEMIES AUTOTOXIQUES ENTEROGENES

L'oxydation du pigment sanguin semble résulter d'un développement exagéré de bactéries nitrifiantes dans la lumière intestinale.

C'est dans ce chapitre que nous décrirons notre cas de méthémoglobinémie en relation avec l'infection intestinale à Klebsielle.

L'enfant, G..... Philippe, né le 5 février 1972 est hospitalisé le 7 mars pour diarrhée apparue 3 jours plus tôt.

Dans les antécédents, on note :

- Grossesse normale
- Accouchement normal à terme
- Poids de naissance normal : 3 kg 420
- Il sort de la clinique de l'Orangerie à Aubervilliers avec un régime de 7 x 90 grammes de Lait NIDO ; il a alors 8

jours et pèse 3 kg 260. Il reprend son poids de naissance à l'âge de 15 jours.

- C'est le premier enfant de la famille :

  Mère 18 ans bien portante, caissière

  Père 22 ans bien portant, chauffeur

- Aucun antécédent pathologique dans la famille.

Histoire de la maladie

(A) Depuis sa sortie de maternité la mère note 2 faits :

1°) L'enfant ne finit pas les biberons ou les finit lorsqu'elle le force, aussi a-t-elle été amenée à fractionner davantage les repas. A signaler que les biberons sont préparés avec de l'eau d'Evian, excepté une fois par erreur, avec de l'eau de ville.

2°) Tendance à la cyanose des extrémités : mains et pieds

(B) Trois jours avant l'hospitalisation, apparition d'une diarrhée avec

- Selles nombreuses 7 à 10, liquides
- Sans vomissements
- Ni fièvre.

(C) A l'entrée, le 7 mars 1972 :

1°) L'état général :

- L'enfant pèse 3 kg 500, température 37° 2

- Pas de signes de deshydratation, mais l'enfant paraît maigre, sans panicule adipeux.

- La peau est marbrée légèrement cyanique dans la région péribucale

2°) A l'examen :

- Son abdomen est un peu distendu, il n'existe ni gros foie, ni grosse rate.

- Coeur normal à l'auscultation, poumons normaux à la percussion comme à l'auscultation

- Pas de signes neurologiques en particulier, absence de signes méningés.

- Gorge et tympans normaux.

Dès lors, l'enfant est mis au régime carotte exclusif et reçoit de la COLIMYCINE par os.

3°) Les examens de laboratoire pratiqués donnent les résultats suivants :

- Hémogramme -

Globules rouges : 3 520 000, Valeur globulaire 13,4

Globules blancs : 18 400

Polynucléaires : 30 % , Lymphocytes : 70 %

- Glycémie : 0,60 g/l
- Calcémie : 92 mg/l
- Urée : 0,30 g/l
- Enfin :
  - La coproculture ne révèle pas de germes
  - La radio du thorax est normale.

(D) Au cours des 9 premiers jours d'hospitalisation :

- La diarrhée n'apparaît pas
- L'enfant ne prend pas de poids
- Il présente un petit train de fièvre avec 38° le matin et 37° le soir.
- Les examens complémentaires pratiqués pendant cette période objectivent :

. Hémogramme - (14 - 3 - 72). Persistance de la leucocytose avec polynucléose : 17 400 Globules blancs dont 58 % de Polynucléaires Neutrophiles.

. La ponction lombaire est normale

. La coproculture reste négative (11 - 3 - 72) sur milieu usuel et SABOURAUD.

. Le transit gastro-duodénal est normal.

(E) A partir du 16 Mars ...

Alors que l'on avait réintroduit progressivement le lait NIDO, l'enfant présente des selles molles et fréquentes et amorce une chute de poids progressive mais importante :

- Le 16 Mars : 3 kg 550
- Le 17 Mars : 3 kg 450
- Le 18 Mars : 3 kg 425.

(F) Le 18 Mars 1972

La coproculture du 18 montre la présence d'un Klebsielle immédiatement traitée par Gentalline (40 mg par jour).

En fin de journée, l'interne de garde est appelé pour un accès de cyanose intense sans détresse respiratoire ni souffle cardiaque. Devant un tel tableau clinique, on évoque une méthémoglobinémie.

Les examens complémentaires pratiqués sans délai révèlent :

- une méthémoglobinémie avec un taux de 22 %
- une acidose métabolique : pH = 7,24
  : Bicarbonates : 13 meq/l
  : pCO_2 : 40.

Dès lors,

L'enfant reçoit 2 mg par kilo de bleu de méthylène par voie intra-veineuse épicranienne. Le rosissement est immédiat.

En même temps on injecte tous les jours 50 mg de vitamine C par voie intra-veineuse.

La carotte est remplacée par du Végébaby.

A noter : l'injection de bleu de méthylène sera répétée le lendemain (12 % de méthémoglobine) et 2 jours plus tard (13 % de méthémoglobine), dernière injection de bleu de méthylène en intra-veineux.

(G) Le 22 Mars 1972

- L'importance de la chute de poids ; l'enfant pèse alors 3 kg 250
- L'altération de l'état général
- La persistance de la diarrhée

font entreprendre une alimentation veineuse après dénudation,

l'enfant reçoit :

- du plasma, du soluté glucosé avec électrolytes
- 20 mg d'hémissucinate d'hydrocortisone pendant 3 jours
- 600 mg de Totapen
- 200 mg de vitamine C dans la perfusion.

La perfusion est maintenue pendant 10 jours, l'enfant étant très fatigué ; par ailleurs, les chiffres de méthémoglobinémie sont normaux.

(H) Le 25 Mars 1972

- L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale
- Le dosage de la diaphorase ne montre pas de déficit.

Ces deux examens permettent d'éliminer d'une part, une anomalie de la molécule de l'hémoglobine elle même,

d'autre part, un déficit des processus normaux de réduction de la méthémoglobine.

Par contre : le Klebsielle persiste dans les selles, et surtout, la recherche du pouvoir nitrifiant du Klebsielle est positive. C'est alors qu'on évoque l'éventuelle responsabilité du Klebsielle comme agent méthémoglobinisant.

L'hémogramme montre toujours une infection importante : Globules rouges : 3 310 000, Hémoglobine : 11 g 10

: Globules blancs : 21 800

: Polynucléaires neutrophiles : 56 %

: Lymphocytes : 30 %

Dès lors :

On arrête la Gentalline que l'on remplace par la Colimycine.

(I) Le 30 Mars 1972

- On retrouve toujours le Klebsielle dans les selles, on modifie à nouveau le traitement : Polymixine, Ganidan.

Les jours suivants, on constate :

- L'état général s'améliore
- L'enfant est néanmoins sous perfusion jusqu'au 3 Avril 1972, mais reçoit un régime :
  - Lait de mère
  - Bananes
  - Riz
- L'hémogramme objective l'amélioration clinique du malade
  : Globules rouges : 3 700 000
  : Globules blancs : 8 000
  : Polynucléaires Neutrophiles : 23 %

(J) Le 4 Avril 1972

La coproculture est négative, on arrête les antiseptiques intestinaux le 7 Avril 1972.

Le dosage de la méthémoglobine est normal : 2 %

(K) Le 7 Avril 1972

Alors que l'état de l'enfant était parfaitement satisfaisant, il réapparaît brutalement :

- Une diarrhée avec chute de poids
- Une petite poussée de méthémoglobinémie avec cyanose.

Le laboratoire signale :

- Coproculture du 14 Avril = Klebsielles
- Méthémoglobinémie : 7,7 %

Le traitement est le suivant : Furoxane, Polymixine. En quelques jours :

- Reprise du poids
- Arrêt de la diarrhée, coproculture négative le 16 Avril 1972
- Méthémoglobinémie : 2,5 %

(L) Actuellement ...

L'état de l'enfant est satisfaisant :

- Il prend bien ses biberons
- Plus de diarrhée, prend du poids
- Méthémoglobinémie : 3 %.

C O N C L U S I O N S

Nous avons présenté l'observation d'un enfant ayant eu deux crises de méthémoglobinémies.

La première coïncide avec :

- La réintroduction dans le régime d'un lait sec exempt de germes pathogènes sans être parfaitement stérile et
- Une diarrhée microbienne à Klebsielle ayant un pouvoir nitrifiant.

La deuxième crise s'est produite dans les mêmes conditions. Dans la plupart des cas, sont responsables des méthémoglobinémies du nourrisson, des nitrites présents dans la lumière intestinale, à la suite d'une ingestion de :

- Toxiques médicamenteux
- Légumes : épinards, carottes
- Eau de puits
- Ou de lait sec.

Ces nitrites ont des sources différentes :

1) Ils sont ingérés tels quels

2) Ils proviennent de nitrates ingérés et transformés dans la lumière intestinale par des bactéries nitrifiantes qui y végètent.

3) Ou bien des bactéries nitrifiantes sont ingérées, en particulier avec le lait sec, et à partir des protéines du contenu intestinal produisent des nitrites.

Toute une série de travaux a été consacrée au rôle favorisant de la faible acidité gastrique et des dyspepsies dans la génèse des méthémoglobinémies toxiques du nourrisson.

Tant que l'estomac contient du lait, il n'y a pas d'Hcl libre et le contenu gastrique est souillé en particulier par des bactéries nitrifiantes. Ceci peut être aggravé par l'apport de lait sec contenant des spores de bacilles subtilis qui réduisent intensément les nitrates en nitrites.

Dans notre observation, la réintroduction du lait apporte peut-être des bactéries nitrifiantes (Klebsielles). Ces dernières jouent alors le même rôle qu'une toxique dans la génèse de la crise de méthémoglobinémie.

Il faut tout de même noter dans cette observation, l'existence, avant l'hospitalisation, de quelques épisodes de cyanose. ROSS et DESFORGES ont tenté de prouver qu'il existait chez le nourrisson, un déficit enzymatique transitoire. Ils ont dosé la méthémoglobine formée dans diverses conditions par l'action de Nitrate de Sodium sur le sang du cordon ombilical de 18 nouveaux-nés et sur celui de 20 adultes. Les résultats obtenus suggèrent la possibilité d'un déficit transitoire d'un ou plusieurs systèmes réducteurs physiologiques de la méthémoglobine. Ceci est confirmé par les travaux de KRAVITZ. Il est donc possible, qu'en plus de l'apport par le lait de bactéries nitrifiantes, il y ait une sensibilité toute particulière de l'enfant, constituée par le déficit transitoire d'un enzyme du système réducteur de la méthémoglobine. Dans notre cas, le

dosage de la diaphorase ne montrait pas de déficit, mais, comme nous l'avons vu lors de l'étude de la biochimie de la méthémoglobine, la diaphorase n'est pas la seule enzyme réductrice.

Ces méthémoglobinémies transitoires du nourrisson sont bénignes si elles sont détectées et correctement traitées.

Le pronostic dépend de la rapidité du traitement mis en oeuvre (Bleu de méthylène en particulier).

Vu, le Doyen

Vu le Président de thèse

J. BERNARD

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie

de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

"Les méthémoglobinémies acquises ou toxiques".

1) AUSSANNAIRE M., JOLY C., POHLMANN A. - Méthémoglobinémie acquise du nourrisson par eau de canalisation urbaine. Presse Méd., 1968, 76, (36), 1723-1726.

2) BERGEL, J.P. - Contribution à l'étude des méthémoglobinémies liées à une ingestion entérale. A propos de dix cas au cours d'une épidémie de gastro-entérite à E coli O- 127- B8 Thèse Médicale, PARIS 1965, N° 278.

3) BRIDENBAUGH P.O., BRIDENBAUGH L. D., MOORE D.C. - Methemoglobinemia and infant response to lidocaine and prilocaine in continouscaudal anesthesia : a double-blind study. Anesth. Analg., 1969, 48, (5), 824-830

4) BUISSOU et CLAVERIE - Méthémoglobinémie par eau de puits, Toul. Méd. 1956, 3, 253.

5) CASTEL Y.- La méthémoglobinémie d'origine médicamenteuse sous nitrate de bismuth. Ouest Méd., 1969, 22, (6), 437-441.

6) CORNBLATH, H. et HARTMANN, A. - Methemoglobin in yoing infants, J. Pedi, 1948, 33, 421.

7) DELAITRE R., GRILLON P., ROBELET P. - Deux cas de méthémoglobinémie par ingestion d'eau de puits. Société de Pédiatrie de PARIS. Compte-rendu Arch. Franç. de Péd. 1953, 10, N° 9 pp. 966-967.

8) DUPEYRON J.P., MONIER J.P., FABIANI P. - Nitrites alimentaires et méthémoglobinémies du nourrisson. Ann. BIOL. Clin., 1970, 28 (4), 331-336.

9) DREYFUS J.C. - Méthémoglobinémie. Journées Pédiatriques 1955, pp. 101-107.

10) EVELYN K.A., MALLOY H.J. - Microdetermination of oxyhemoglobin méthemoglobin and sulfhemoglobin in a Single Sample of volood. J. Chem, U.S.A. 1938 , 126, 655.

11) FANDRE M., COFFIN R., BERGEL J.P. - Epidémie de gastro-entérite infantile à Escherichie Coli O 127 88 avec cyanose méthémoglobinémique.
Société Française de Pédiatrie, Paris, 19 Juin 1962.
Arch. Franç. de Pédiatrie. 1962, 19, N° 8, pp. 1129-1131.

12) FARRIAUX J.P. - La méthémoglobinémie toxique - A propos d'une observation, Pédiatrie, 1967, 22, N° 4, pp. 459-460.

13) FERRANT M., HELDERWEIRT G. - Méthémoglobinémie du jeune nourrisson par nitrate d'eau de puits.
Arch. Franç. Pédiat., 1951, 8, (3), 255-264.

14) FISH, R.O. Eldon, M.D. et BERLUND - Metemoglobin in a hospital nursery. A search for causating factors.
J A M A . 1963, 185, 760.

15) FREJAVILLE J.P. - Métémoglobinémies toxiques,
Gaz. Méd. Fr., 1969, 76 (18), 3819-3824.

16) GIRAUD G., et al - Les méthémoglobinémies d'origine toxique
Montpellier Méd., 1955, 48, (3), 449-456.

17) HINKEL G.K. - Empoisonnement au phénol par voie transcutanée chez un nourrisson.
Deutsch Gesundh, 1968 (19 déc.) 23, 2420-2

18) JOLY J.B., et al - Traitement de six cas de méthémoglobinémie toxique de l'enfant.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, (12), 1177-1190.

19) KNOTEK Z., SCHMIDT P. - Pathogenesis, incide ce and possibilites of preventive alimentary nitrate methemoglobinemie in infants Pediatries.
U.S.A., 1964, 34, 78.

20) PATEAU M.-T. - Controbution à l'étude des cyanoses du jeune nourrisson liées à une méthémoglobinémie par ingestion d'eau de puits.
Thèse médecine de Paris, 1958, N° 42 (in service de clinique médicale infantile C.H.U., Angers.

21) PETERSON H.D. Acquued - Methemoglobinema in an infant due to benzocaine.
Suppository New engl. J. Med., 1960, 263, 454.

22) PIEPLU J., MOULIN M., BERNARD J.-P., LOYAU G., FOUCAULT J.-OLIVIER J. - Cyanose d'origine toxique : la méthémoglobinémie. Brève revue à propos d'une observation.
Journal de Médecine de Caen. 1968, 3, N° 1, pp. 11 à 20.

23) RAYBAUD C., PIERRON H., VO VAN L., ORSINI A. - Les méthémoglobinémies acquises du nourrisson et de l'enfant.
La médecine infantile, 1967, 74, N° 1, pp. 27 à 32

24) RICHARD J. - Les méthémoglobinémies par eau de puits.
Revue du Praticien, 1953, 3, N° 27, pp. 1963-1970.

25) RICHARD J. - Les méthémoglobinémies.
Revue du Praticien, 1968, 18, N° 30, pp. 4463-4476.

26) SIMON CL. - Intoxication par les nitrites après ingestion d'épinards (une forme de méthémoglobinémie).
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1966, 23, pp. 231-238.

27) VAN DEN BON P. - Deux cas de méthémoglobinémie chez des nourrissons provoquée par des sulfamides en suppositoires.
Annale de Pédiatrie. 1956, 32, 3564, p. 468 - 3573, p. 477.

28) VILLEY R. VIGNERON C., MARCHAL C., PETERS A. - Méthémoglobinémie d'origine alimentaire au cours d'une diarrhée du nourrisson.
Journal de Médecine de CAEN, 1968, N° 2, pp. 89-92.

29) WANDER H.J. Phenyl azopyridine poisoning Amer J.D. Child 1965, (Juil.) 110 105 7.

30) KRAVITZ H. ELEGANT L. KAISER E. KAJAN B. - Methemoglobin values in prematures and matures infants and children
Am- J- deas. Children 1956, 91, 1.

31) F. FOSSEY, CL. WILLIAMSON R. DELAITRE - Les méthémcglobinémies du nourrisson.
A propos de 2 observations récentes d'intoxication à l'eau de puits.
Concours Médical.

32) VERGER P. et MULLER M. - Méthémoglobine par absorption d'eau de puits,
Discussion pathogénique. Arc. Franç. de Pédiatrie. 1960, 17, 122.